

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 935 967 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
18.08.1999 Patentblatt 1999/33

(51) Int. Cl.⁶: A61M 1/28, A61J 1/05,
A61K 9/08

(21) Anmeldenummer: 98119299.0

(22) Anmeldetag: 13.10.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 31.10.1997 DE 19748290

(71) Anmelder:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
61350 Bad Homburg v.d.H. (DE)

(72) Erfinder: Knerr, Thomas, Dr.
66606 St. Wendel (DE)

(74) Vertreter:
Laufhütte, Dieter, Dr.-Ing. et al
Lorenz-Seidler-Gossl
Widenmayerstrasse 23
80538 München (DE)

(54) Lösung für die Peritonealdialyse

(57) Die Erfindung betrifft eine Lösung für die Peritonealdialyse oder zur Infusion und besteht aus zwei Einzellösungen, die nach einer Hitzesterilisation zusammengeführt und verabreicht werden, wobei die erste Einzellösung Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und Glucose in osmotisch wirksamer Konzentration enthält, und wobei die zweite Einzellösung Bicarbonat und eine schwache Säure mit $pK_a < 5$ enthält. Um eine biokompatible Lösung insbesondere für die Verwendung als Peritonealdialyselösung an die Hand zu geben, wird die erste Einzellösung mit einer physiologisch verträglichen Säure auf einen pH-Wert unter 3,2 angesäuert. Die zweite Einzellösung enthält Bicarbonat nur in einem Anteil, der 10 mmol/l nicht überschreitet.

:P 0 935 967 A2

den Bicarbonatgehalt so gering zu halten; besteht der Hauptpuffer aus einem Salz einer physiologischen schwachen Säure, vorzugsweise Lactat, dessen Pufferkapazität in diesem kombinierten Puffer von dem Bicarbonat lediglich gestützt wird. Während Lactat und Bicarbonat in einer Beutelskammer gelagert werden können, können Glucose und die Elektrolyte - und mit den Elektrolyten zusammen das Calciumion - in einer zweiten Kammer auf einen pH unter 3,2 angesäuert und sterilisiert werden. Nach der Sterilisation können die Inhalte beider Kammern vereinigt, gemischt und dem Patienten verabreicht werden.

[0011] Die erfindungsgemäße Lösung weist einen verträglichen pH-Wert und weniger Glucoseabbauprodukte auf. Dadurch erreicht sie eine hohe Biokompatibilität. Besonders vorteilhaft ist, daß mit der erfindungsgemäßen Lösung aufgrund der Verringerung des Glucoseabbaus auch die Einlaufschmerzen bei Dialysepatienten vermieden werden können.

[0012] Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen 2 bis 11.

[0013] Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform weist die erste Einzellösung, die die Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und die Glucose enthält, einen pH-Wert von 2,8 bis 3,2, vorzugsweise einen pH-Wert von 3, auf. Durch die Ansäuerung dieser Einzellösung, die die Glucose enthält, wird eine deutliche Reduktion des Glucoseabbaus bei der Sterilisation erhalten. In der zweiten Einzellösung, die Bicarbonat und das Salz einer schwachen Säure stellt sich, gehört ein pH-Wert von 8 bis 8,5. Bei Mischung der Einzellösungen im Verhältnis von 1 zu 1 ergibt sich bei der fertigen Lösung ein pH-Wert von 7,2 bis 7,4.

[0014] In der ersten Einzellösung können neben Calciumionen und Glucose als weitere Elektrolyten Natriumionen, Magnesiumionen, H^+ -Überschußionen und Chloridionen enthalten sein. In der Zweiten Einzellösung können neben Natriumionen und Lactationen Hydrogencarbonationen enthalten sein.

[0015] Vorteilhaft ist die physiologisch verträgliche Säure zur Ansäuerung auf einen pH-Wert unter 3,2 Salzsäure.

[0016] Eine besonders verträgliche Aufteilung der Lösung auf die zwei Einzellösungen ergibt sich wie folgt:

1. Einzellösung:

[0017]

Natrium [mmol/l]	180-200, vorzugsweise 193
Calcium [mmol/l]	2-4, vorzugsweise 2,5 oder 3,5
Magnesium [mmol/l]	0,8-1,2, vorzugsweise 1,0
H^+ -Überschuß [mmol/l]	0,9-1,1, vorzugsweise 1,0
Chlorid [mmol/l]	197-210, vorzugsweise 203
Glucose [mmol/l]	100-500, vorzugsweise 166,5, 252 oder 472

2. Einzellösung:

[0018]

5	Natrium [mmol/l]	70-80, vorzugsweise 75
	Lactat [mmol/l]	65-75, vorzugsweise 70
	Hydrogencarbonat [mmol/l]	4-6, vorzugsweise 5,0.

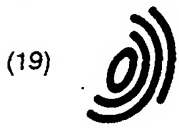
[0019] Ein besonders gutes Handling der beiden Lösungen ergibt sich bei Verwendung eines Doppelkammerbeutels, der beispielsweise aus einem üblichen Polyolefin bestehen kann nach Anspruch 11. Demnach besteht dieser Kunststoffbeutel aus einer ersten Kammer für die erste Lösung und einer zweiten Kammer für die zweite Lösung, die benachbart zueinander angeordnet sind, wobei beide Kammern durch eine Schweißnaht voneinander abgetrennt sind, die derart dimensioniert ist, daß sie sich bei Druck auf eine der flüssigkeitsgefüllten Kammern öffnet, so daß der Inhalt der beiden Kammern miteinander vermischbar ist.

[0020] Grundsätzlich waren zwar bereits Doppelkammerbeutel im Stand der Technik bekannt. Diese besaßen aber als trennendes Teil zwischen den beiden Kammern jeweils ein Spritzgußteil, das durch Abbrechen geöffnet wurde. In der Regel sind hier aber dann nur Durchflußöffnungen von weniger als 10 mm geöffnet worden. Da nun zum Mischen der Lösungen, eine Lösung von der einen Kammer in die andere und wieder zurück gedrückt werden muß, ergab sich eine zeitaufwendige Mischprozedur, die die Akzeptanz des Doppelkammerbeutels bei dem Patienten herabsetzte. Diese Nachteile sind durch den neuen Doppelkammerbeutel ausgeräumt worden.

[0021] Im folgenden wird ein Beispiel für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Lösung gegeben:

[0022] Zur Herstellung der ersten Einzellösung werden in 973 ml Wasser für Injektionszwecke 11,279 g Natriumchlorid, 0,5145 Calciumchlorid $\times 2H_2O$, 0,2033 g Magnesiumchlorid $\times 6H_2O$, 33 g Glucose Monohydrat für Injektionszwecke und 0,130 ml 25%ige Salzsäure unter Rühren in Lösung gebracht. Eine notwendige Korrektur des pH-Wertes kann durch Hinzufügen bzw. Weglassen von 25%iger Salzsäure oder Natriumhydroxid erfolgen. Die so exakt auf den gewünschten pH-Wert eingestellte Lösung wird durch Membranvorfilter und anschließend durch Membransterilfilter in einen Kühlank filtriert. Nach Ansatzkontrolle und Freigabe der Lösung wird diese in einen Doppelkammermehrschichtfolienbeutel gefüllt und mit Konnektoren verschlossen. Der trockene Beutel wird anschließend in einen Umbeutel umverpackt und dann hitzesterilisiert bei 121 °C.

[0023] Bei der zweiten Einzellösung wird in 986 ml Wasser für Injektionszwecke, das auf 12 bis 14°C gekühlt wird 15,69 g Natriumlactat als 50%ige Lösung und 0,420 g Natriumhydrogencarbonat unter langsamem Rühren gelöst. Die Temperatur der Lösung soll während der Ansatz- und Lagerzeit 20°C nicht über-



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 935 967 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
15.11.2000 Patentblatt 2000/46

(43) Veröffentlichungstag A2:
18.08.1999 Patentblatt 1999/33

(21) Anmeldenummer: 98119299.0

(22) Anmeldetag: 13.10.1998

(51) Int. Cl.⁷: **A61M 1/28**, A61J 1/05,
A61K 9/08, A61K 33/10,
A61K 33/06, A61K 31/70
// (A61K33/06, 31:70)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 31.10.1997 DE 19748290

(71) Anmelder:
**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
61350 Bad Homburg v.d.H. (DE)**

(72) Erfinder: **Knerr, Thomas, Dr.**
66606 St. Wendel (DE)

(74) Vertreter:
**Laufhütte, Dieter, Dr.-Ing. et al
Lorenz-Seidler-Gossel
Widenmayerstrasse 23
80538 München (DE)**

(54) Lösung für die Peritonealdialyse

(57) Die Erfindung betrifft eine Lösung für die Peritonealdialyse oder zur Infusion und besteht aus zwei Einzellösungen, die nach einer Hitzesterilisation zusammengeführt und verabreicht werden, wobei die erste Einzellösung Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und Glucose in osmotisch wirksamer Konzentration enthält, und wobei die zweite Einzellösung Bicarbonat und eine schwache Säure mit $pK_a < 5$ enthält. Um eine biokompatible Lösung insbesondere für die Verwendung als Peritonealdialyselösung an die Hand zu geben, wird die erste Einzellösung mit einer physiologisch verträglichen Säure auf einen pH-Wert unter 3,2 angesäuert. Die zweite Einzellösung enthält Bicarbonat nur in einem Anteil, der 10 mmol/l nicht überschreitet.

:P 0 935 967 A3

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 11 9299

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21-09-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0399549 A	28-11-1990	DE 3917251 A	29-11-1990
		AU 633917 B	11-02-1993
		AU 5581390 A	29-11-1990
		BR 9002474 A	13-08-1991
		CA 2017531 A	26-11-1990
		DE 59003505 D	23-12-1993
		ES 2047757 T	01-03-1994
		JP 2781447 B	30-07-1998
		JP 3103265 A	30-04-1991
		KR 163425 B	16-11-1998
		US 5211643 A	18-05-1993
WO 9601118 A	18-01-1996	AU 701724 B	04-02-1999
		AU 2655195 A	25-01-1996
		BR 9506021 A	14-10-1997
		CA 2169451 A	18-01-1996
		CN 1131393 A	18-09-1996
		EP 0716607 A	19-06-1996
		TR 960008 A	21-06-1996
WO 9108008 A	13-06-1991	US 5092838 A	03-03-1992
		AU 638527 B	01-07-1993
		AU 6965491 A	26-06-1991
		BR 9007084 A	24-12-1991
		CA 2045610 A,C	31-05-1991
		DE 69029388 D	23-01-1997
		DE 69029388 T	10-07-1997
		DK 456806 T	30-12-1996
		EP 0456806 A	21-11-1991
		ES 2097802 T	16-04-1997
		JP 3034303 B	17-04-2000
		JP 4505119 T	10-09-1992
		KR 145289 B	15-07-1998
WO 9309820 A	27-05-1993	DE 69230473 D	27-01-2000
		DE 69230473 T	04-05-2000
		EP 0668785 A	30-08-1995
		EP 0951915 A	27-10-1999
		ES 2139608 T	16-02-2000
		JP 7500992 T	02-02-1995
		US 5536469 A	16-07-1996
JP 09087182 A	31-03-1997	KEINE	
WO 9706810 A	27-02-1997	CA 2155910 A	12-02-1997
		AU 697288 B	01-10-1998

EPO FORM P0461